Über die Alkylierung und Acylierung der Hydroxylgruppen des Morphins, sowie über eine neue Darstellung des Diacetylmorphins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung

der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

ANTON BASELGIA

Apotheker

aus Somvix (Graub.)

ILANZ 1934

BUCHDRUCKEREI M. MAGGI'S ERBEN

Über die Alkylierung und Acylierung der Hydroxylgruppen des Morphins, sowie über eine neue Darstellung des Diacetylmorphins.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der philosophischen Doktorwürde

vorgelegt der

Mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung

der Philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

ANTON BASELGIA

Apotheker

aus Somvix (Graub.)

ILANZ 1934

BUCHDRUCKEREI M. MAGGI'S ERBEN

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der

Herren Professoren

Dr. H. ZÖRNIG und Dr. H. FISCHER

Basel, den 12. Juni 1934

Prof. Dr. TH. NIETHAMMER

Dekan.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet!

Die vorliegende Arbeit wurde in der pharmazeutischen Anstalt der Universität Basel unter Leitung der Herren

Professoren

Dr. H. ZÖRNIG und Dr. H. FISCHER

vom Wintersemester 1932/33 bis zum Sommersemester 1934 ausgeführt. Ich erfülle eine angenehme Pflicht, wenn ich auch an dieser Stelle meinen hochverehrten Lehrern für die freundliche Unterstützung und wohlwollende Förderung meiner Arbeit meinen herzlichsten Dank ausspreche.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Inhaltsverzeichnis.

Seite

A. Morphinderivate durch Substitution der Hydroxylgruppen.

I. Alkylderivate 1

II. Acylderivate 3

B. Chemische Darstellung.

I. Methoden und Reagenzien zur Alkylierung mit aliphatischen Resten 5

II. Methoden und Reagenzien zur Acylierung . . . 8

III. Alkylierung und Acylierung mit Schutzgruppen . . 9

IV. Darstellung der Urethane 10

V. Benzylierung 12

VI. Benzoylierung 12

C. Experimenteller Teil (Eigene Versuche).

I. Morphinoxyd 13

II. Methylierung des Oxydes 13

III. Aethylierung des Oxydes 14

IV. Dicarbomethoxymorphin 15

V. Dicarboaethoxymorphin 16

VI. CO_2-Abspaltung vom Dicarbomethoxymorphin . . 16

VII. CO_2-Abspaltung vom Dicarboaethoxymorphin . . 17

VIII. Diphenylurethan des Morphins 18

IX. Diacetylurethan des Morphins 22

X. Jodmethylat vom Diphenylurethan des Morphins . . 23

XI. Perchlorat vom Diphenylurethan des Morphins . . 23

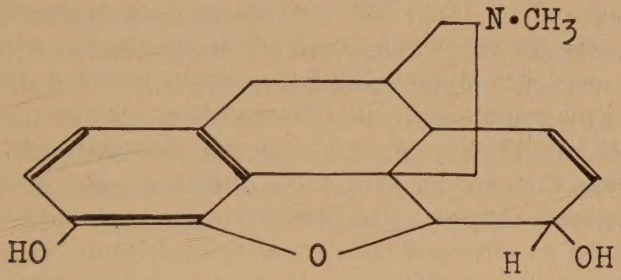
XII. Diacetylmorphindarstellung mit Keten 24

D. Zusammenstellung der Untersuchungen und Resultate . . . 29

E. Literaturverzeichnis 31

A) Morphinderivate durch Substitution der Hydroxylgruppen.

Der heutige Stand unserer Kentnisse über die Konstitution des Morphins wird am besten wiedergegeben durch die Formel von Gulland und Robinson (Journ. Chem. Soc. London 123,980, (1923)) und C. Schöpf (A. 452.220 (1927)). Ich gebe sie nachstehend und weise darauf hin, dass dieselbe, wie übrigens die ältere Formulierung von Knorr und Hörlein (Ber. d. d. chem.-Ges. 40, 3341 (1907)), eine phenolische und eine alkoholische Hydroxylgruppe enthält.



Mit der Substitution dieser Hydroxylgruppen, sowohl durch Alkyl- als auch durch Acylreste, habe ich mich im Laufe meiner Arbeit beschäftigt und gebe zunächst einen kurzen Überblick über das, was bisher an solchen Derivaten in der Literatur beschrieben ist.

I. Alkylderivate.

Codein: Eines der wichtigsten derartiger Substitutionsprodukte ist der Monomethylaether des Morphins, das Codein. Robiquet hat es als erster 1832 aus dem Opium isoliert. Dafür gibt es verschiedene Methoden, von denen ich die meistangewandte hier kurz anführen möchte. Sie wurde von Robertson, Gregory und Anderson ausgearbeitet. Das Opium wird fein geschnitten und mit Wasser angefeuchtet. Dieser Teig wird dann in sogenannten Extraktionsbatterien bei einer Temperatur von 25—30° ausgezogen, und zwar mit möglichst wenig Wasser, damit die Opiumlauge umso konzentrierter wird. Zu diesem Zweck verfährt

man am besten nach dem Gegenstromprinzip. Sodann wird die dunkelbraune Extraktionsflüssigkeit auf 70—75° erwärmt und bei derselben Temperatur mit einer Chlorcalcium-Lösung versetzt. Hierauf lässt man die Mischung 48 Stunden in der Kälte stehen. Jetzt fallen die Säuren, an welche die Alkaloide gebunden sind, als Calcium-Salze aus. Es sind dies Mekon-, Schwefel- und Milchsäure. Die klare Lösung wird nun sorgfältig vom Niederschlage getrennt und mit möglichst wenig Wasser gewaschen. Die vereinigten Alkaloid-Auszüge engt man bei ca 55—60° auf 1/6—1/7 des Volumens ein. Im Verlauf von 2 Tagen fällt das Doppelsalz der Chlorhydrate von Morphin und Codein, das sogenannte *Gregory' sche Salz*, aus. Dieses wird nun sorgfältig von der Mutterlauge abgenutscht oder abzentrifugiert. Das Gregory'sche Salz enthält ca 10—20 Teile Morphin auf 1 Teil Codein. Zur Trennung der beiden Alkaloide löst man das Salz in Wasser und erwärmt es unter Rühren auf ca 60°. Dann lässt man 5%ige reine Ammoniakflüssigkeit zutropfen bis zur eintretenden Rotfärbung von Phenolphthalein. Dadurch wird das Morphin als Base gefällt, während das Codein als Ammoniumchlorid-Salz in Lösung bleibt. Letztere engt man darauf bei 70—80° ein und versetzt sie mit 25%iger reiner Natronlauge. Das Codein-Salz wird dabei gespalten unter Entwicklung von Ammoniakdämpfen. Jetzt schüttelt man 3 mal mit Chloroform und versetzt es mit verdünnter reiner Schwefelsäure. Das Codein-Sulfat wird noch mit Tierkohle digeriert und dann filtriert. Man behandelt es noch einige Male mit Natronlauge und Schwefelsäure, wie es oben beschrieben ist, und fällt es dann als Codeinbase. Die Ausbeute beträgt 70—80%. Die Codeindarstellung durch Methylierung des Morphins wird weiter unten beschrieben werden.

Die pharmakologische Wirkung des Codeins ist der des Morphin ähnlich, jedoch erheblich schwächer. Dem narkotischen Zustande folgt eine erhöhte Reflexerregbarkeit, die sich bei genügend grosser Dosis bis zum Tetanus steigern kann. Der narkotische Zustand ist jedoch viel schwächer, kürzer und weniger tief. Auf das Tier wirkt es bedeutend giftiger als Morphin, während der Mensch das 10—20fache der Morphindosis an Codein verträgt.

Dionin: Sehr nahe verwandt dem Codein ist der Monoaethylaether des Morphins, das Dionin. Über seine Darstellung wird weiter unten die Rede sein. Das Dionin wurde 1882 von Grimaux[1]

[1] C. r. 92, 1140 u. 1228, 93, 67, 217 u. 591.

entdeckt. Pharmakologisch untersuchte es besonders J. v. Mering[1]. Er fand die Wirkung der des Codeins ähnlich, nur etwas länger und stärker. Dann wirkt es sofort auf die Magensaftbildung ein. Es wird hauptsächlich zur Bekämpfung des Hustenreizes angewandt. Weiter wurde es von Rochefontaine[2] untersucht, der die Wirkung als Strychnin-ähnlich bezeichnet, aber nach Stockmann und Dodd[3] soll er zu grosse Dosen angewendet haben. Ihre Beobachtungen stimmen mit denen von Mering überein.

Benzylmorphin: Setzen wir an Stelle der Aethyl- die Benzylgruppe, so kommen wir zum Benzylmorphin. Es wurde von Mering[1] zum ersten Male dargestellt und dessen salzsaures Salz nannte er Peronin. Hier bleibt noch zu erwähnen, dass die Firma Merck als erste die Abhydrierbarkeit des Benzylrestes mittelst Palladium und Wasserstoff gezeigt hat. Diese Entdeckung fand später nicht nur in der Alkaloid-, sondern auch in der Zuckerchemie vielfältige Anwendung[4].

Weitere Sustitutionsprodukte wie Amylmorphin, Morphinkohlensäuremethylester, Morphinkohlensäureaethylester, Morphinkohlensäurepropylester, Morphinkohlensäureamylester und der Dimethylaether des Morphins (Mannich[5] und Cherbuliez[6]) reihen sich ihrer pharmakologischen Wirkung nach völlig der Codeingruppe an. Alle diese Untersuchungen wurden ebenfalls von Mering durchgefürt.

II. Acylderivate.

Heroin: Wird in das Morphinmolekül statt einer Alkyl- eine Säuregruppe eingeführt, so kommen wir zu den Acylderivaten, deren wichtigster Vertreter das Heroin ist. Von seiner Darstellung wird weiter unten die Rede sein. Bei der Morphingewinnung aus dem Opium spielt es im Reinigungsprozess eine wichtige Rolle. Die vereinigten getrockneten Rohbasen werden fein pulverisiert. Hierauf mischt man sie in benzolischer Lösung mit Essigsäureanhydrid und führt sie in das Diacetat über. So kann leicht von den übrigen Stoffen und Verunreinigungen abgetrennt werden.

---

[1] Merck's Jahresber. **1898**,5.
[2] Journ. Aenat. et Physiol. **5**,239.
[3] Brit. Med. Journ. **2**,189 (1890).
[4] D. R. P. 407,487, Kl. 12 Q vergl. D. R. P. 417,926 Kl. 12 Q.
[5] Arch. d. Pharm. **254**,352 (1916).
[6] Helv. Chim. Acta **15**,857 (1932).

Dann wird mittels Salzsäure das Diacetylmorphin wiederum in Morphinchlorid oder Hydrochlorid übergeführt.

Pharmakologisch hat es ähnliche Wirkung wie Morphin, jedoch schwächer. Die Reflexerregbarkeit wird herabgesetzt und der Hustenreiz beseitigt. Gegen Schmerzen ist es aber weit weniger wirksam als Morphin. Hier bleibt noch zu erwähnen, dass das Heroin irrtümlicherweise lange Zeit nicht pharmazeutisch angewendet wurde. Die Tierversuche hatten nämlich gezeigt, dass es viel giftiger wirkt als das Morphin, da Kaninchen z. B. kleinere Mengen von Heroin als von Morphin vertrugen. Es konnte dann aber bewiesen werden, dass es sich beim Menschen umgekehrt verhält.

Als Acylderivate wären noch folgende Verbindungen zu nennen: Acetylkohlensäureaethylester, Monoacetylmorphin, Benzoylmorphin, Mono- und Dipropionylmorphin, Diisobutylmorphin, Divalerylmorphin und Formylmorphin. Pharmakologisch ist über diese Verbindungen zu sagen, dass sie, da alle auf demselben Grundprinzip beruhen, nämlich Ersatz des Hydroxylwasserstoffes durch Acylreste im Bezug auf ihre Wirkung nahe verwandt sind. Ein Unterschied liegt darin, dass allgemein bei den diacylierten Substitutionsprodukten die tetanische Wirkung grösser, die hypnotische und schmerzstillende hingegen kleiner ist als bei den monoacylierten.

B) Chemische Darstellung.

In diesem Abschnitte sollen einige der wichtigsten Alkylierungs- und Acylierungsmittel und ihre Anwendung behandelt werden.

I. Alkylierungsmethoden.

Trimethylphenylammoniumchlorid. Es entsteht beim Erwärmen von Dimethylanilin mit Chlormethyl unter Druck. Die Anwendung ist so, dass die Morphinbase mit Alkohol und Natriumaethylatlösung angewärmt wird. Dazu gibt man Trimethylphenylammoniumchlorid und erhitzt das ganze im Autoklaven, bis der Druck 4 Athmosphären erreicht hat. Die Lösung wird über Nacht stehengelassen und hierauf mit destilliertem Wasser verdünnt. Man destilliert nun den Alkohol ab, säuert mit verdünnter Schwefelsäure an und verdünnt nochmals mit Wasser. Jetzt wird solange destilliert, bis eine Probe des Destillates sich mit Wasser klar mischt. Man trennt die Lösung von Dimethylanilin im Scheidetrichter ab. Die Codeinlösung, die noch kleine Mengen von Morphin enthält, wird nun mit Benzol versetzt und mit eisenfreier Natronlauge alkalisch gemacht. Nun extrahiert man das Codein mit Benzol und wiederholt dies noch 3mal. Die vereinigten Auszüge werden mit reiner verdünnter Schwefelsäure versetzt, die Codeinlösung mit Tierkohle digeriert und filtriert. Man lässt das Codein auskristallisieren und reinigt es, wie schon oben beim Gregory'schen Salze erwähnt wurde. Die Ausbeute beträgt ca 91—93% des angewandten Morphins.

Dimethylsulfat[1]. Nach Merck[2] arbeitet man mit einer alkoholischen Morphinlösung, in die man dann das Natriumhydroxyd und das Dimethylsulfat einträgt. Statt des Schwefelsäureesters, kann man sowohl den neutralen Phosphorsäureester[3], wie auch Aethyl- und Methylnitrat[4] benützen. Der weitere Verlauf ist aber bei allen fast derselbe. Nach Mannich[1] wird das Morphin in n. Natronlauge gelöst und dann bei 0° mit dem Dimethylsulfat versetzt. Die Mischung wird kräftig geschüttelt und noch 2—3mal mit Dimethylsulfat und 10fach n. Natronlauge versetzt. Die Temperatur

[1] Pschor u. Dickhäuser B. **44**,2633, (1911) **45**,1567 (1912).
Mannich Arch. d. Pharm. **254**,352 (1916).
[2] D. R. P. 102'634.
[3] D. R. P. 107'225.
[4] D. R. P. 108'075.

ratur muss während des ganzen Vorganges auf 0° gehalten werden Sobald alles Dimethylsulfat in Lösung gegangen ist, reduziert man im SO_2-Strom bis zur schwachsauren, aber bleibenden Reaktion. Nun setzt man mit Natronlauge die Base in Freiheit und schüttelt sie in Aether über. Diesen dampft man ab und erhält das Codein in kristalliner Form. Sowohl Mannich, wie auch Cherbuliez haben die Methylierung noch weiter fortgesetzt. Es gelang ihnen mit speziellen Schutzgruppen, von denen weiter unten die Rede sein wird, nicht nur den Mono- sondern auch den Dimethylaether des Morphins darzustellen.

Diaethylsulfat: Die Morphinbase wird mit Alkohol und titrierter Natriumaethylatlösung auf 70—80° erwärmt. Unter Rühren gibt man nun das Diaethylsulfat hinzu und erhält während 2 Stunden die Mischung auf derselben Temperatur. Dann wird der Alkohol abdestilliert. Den Rücktand lässt man abkühlen und macht ihn mit Natronlauge alkalisch, wobei das Dionin ausfällt, während das unveränderte Morphin in Lösung bleibt. Die Dioninbase wird dreimal mit Benzol ausgeschüttelt, mit reiner verdünnter Schwefelsäure versetzt und dann abgetrennt, bevor sich das Dioninsulfat auszuscheiden beginnt. Die Lösung wird mit Tierkohle digeriert, filtriert und mit heissem Wasser nachgewaschen. Auf Zusatz einer verdünnten Lösung von reinem Kaliumkarbonat fällt die Dioninbase aus. Die Ausbeute beträgt ca 85—90%. Eine zweite Methode ist der beim Dimethylsulfat beschriebenen analog.

Halogenalkyl: Diese Alkylierung kann man auf 2 verschiedene Arten ausführen. Bei der ersten verreibt man die zu alkylierende Substanz mit trockenem Silberoxyd und Jodalkyl und erhitzt es. Wenn nötig kann dies sogar im Einschmelzrohr geschehen. Das Verreiben muss vorsichtig geschehen, da sonst leicht Verpuffen eintreten kann[1]. Bei der andern Methode arbeitet man mit Verdünnungsmitteln. Dazu können Benzol, Ligroin, Chloroform, Aether und Aceton verwendet werden, aber keine Alkohole. Oft erfolgt die Reaktion schon von selbst, wobei die Heftigkeit bis zu Feuererscheinungen gehen kann. Vorsichtshalber verwende man deshalb eine Kältemischung.

Diazomethan: Diese Methylierungsart geht in Abwesenheit eines dritten Körpers, bei gewöhnlicher Temperatur und meist quantitativ vor sich. Es kann auf verschiedene Arten dargestellt werden. Nach von Pechmann[2] lässt man auf Methylurethan und

---

[1] C. und H. Liebermann B. 42, 1927 Anm. (1909).
[2] Ber. 28,856 und 1624 (1895) Ch. Ztg. 22,142 (1898).

trockenem Aether die aus Arsenik und Salpetersäure entwickelten roten Dämpfe einwirken, bis die Flüssigkeit eine schmutzig graue Farbe annimmt. Das so entstandene Nitrosomethylurethan wird mit Aether und einer 25%igen reinen farblosen methylalkoholischen Alkalilauge auf dem Wasserbade erwärmt. Die Flüssigkeit färbt sich gelb und bei der Destillation geht gelb gefärbter Aether über. Dies wird solange fortgesetzt, bis der abtropfende Aether farblos ist. Diese Methode darf wohl als die beste bezeichnet werden. Leider ist sie zu teuer.

Nach Bamberger und Renauld[1] stellt man zuerst das Dichlormethylamin nach der Vorschrift von Tscherniac[2] dar. Dann wird zu einer methylalkoholischen Hydroxylaminchlorhydrat-Lösung unter Eiskühlung Natriummethylat gegeben. In diese Flüssigkeit lässt man nun bei 0° eine stark verdünnte aetherische Lösung von Dichlormethylamin tropfen. Nun erwärmt man den Kolben auf Zimmertemperatur und bald entweicht gasförmiges Diazomethan, das sich in der Vorlage zu einem gelben Oel kondensiert. Dann wird der Rest mit dem Aether überdestilliert. Auch hier wird der Versuch abgebrochen, sobald der Aether farblos abfliesst. Diese Methode ist nicht so gut, wie die nach von Pechmann, da sie sehr gefährlich ist.

Nach Staudinger und Kupfer[3] lässt man in einem Kolben mit Kugelkühlung zur heissen Lösung von Aetzkali in Alkohol nach Zusatz von Hydrazin in absolutem Alkohol eine Lösung von Chloroform und absolutem Alkohol langsam zutropfen. Um das Verdampfen des Chloroforms zu verhindern, ist es vorteilhaft, wenn der Tropftrichter in die Flüssigkeit eintaucht. Man leitet nun während des ganzen Prozesses einen Stickstoffstrom durch die Apparatur. Die Alkoholdämpfe werden in dem Kühler aufgefangen, während das Diazomethan mit dem Stickstoff in die mit Aether beschickte und gut abgekühlte Vorlage kommt. Auch dieses Verfahren reicht nicht an das von v. Pechmann heran, trotzdem es viel billiger ist.

Die Alkylierung führt man am besten nach Herzig und Wenzel aus.[4] Die feinzerriebene Substanz wird in getrockneten Aether gebracht und allmählich mit einer aetherischen Lösung von Diazomethan versetzt, bis die stürmische Stickstoffentwicklung beendet ist.

[1] Ber. 28,1682 (1895).
[2] Ber. d. d. chem. Ges. 9,143.
[3] Ber. d. d. chem. Ges. 45,505 (1912).
[4] M. 22.215 (1901).

Nitrosomethylharnstoff: Man suspendiert Morphin in Alkohol, gibt dazu Natriumhydroxyd und Wasser und trägt in diese Mischung Nitrosomethylharnstoff ein. Dann wird der Alkohol abdestilliert und nach Zusatz von Natronlauge das gebildete Codein mittels Benzol extrahiert. Man kann aber auch die Morphinbase mit Nitrosomethylharnstoff in Methylalkohol lösen und dann eine methylalkoholische Lösung von Aetzkali zufliessen lassen. Aus der eingedampften Lösung wird das Codein wiederum mit Benzol extrahiert.

II. Acylierungsmethoden.

Acetylchlorid: Am besten verfährt man so, dass man in Benzol aequimolekulare Mengen Substanz und Acetylchlorid am Rückflusskühler erhitzt, bis die HCl-Entwicklung beendet ist. Oft geht diese Reaktion schon bei Zimmertemperatur vor sich, nur muss man dann die Mischung längere Zeit stehen lassen. Bei der sogenannten Claisen'schen Methode[1] wird die in Aether oder Benzol gelöste Substanz mit aequivalenten Mengen Acethylchlorid und trockenem Alkalicarbonat digeriert und die Menge des letzteren so bemessen, dass saures Alkalicarbonat entsteht. Der Vorteil liegt ganz besonders darin, dass die schädliche Wirkung, der bei der Reaktion entstandenen Salzsäure, aufgehoben wird.

Einhorn und Hollandt[2] lassen Acetylchlorid entstehen durch Einwirken von Phosgen auf Essigsäure. Die Reaktion vollzieht sich unter Vermittlung von Pyridin schon in der Kälte. Zuerst bildet sich das Säurechloridadditionsprodukt des Pyridins, und dieses liefert dann Acylderivate in Gegenwart von Phenolgruppen. Die hydroxylhaltige Substanz wird also in Pyridin gelöst, mit der berechneten Menge Säure versetzt und nun fügt man zu dieser kalten Mischung die entsprechende Menge gasförmiges oder in Toluol gelöstes Phosgen hinzu. Tropft man nun diese Flüssigkeit in Wasser, so fällt entweder das Acylierungsprodukt sofort aus, oder es bleibt in Toluol gelöst, aus dem es durch Einengen gewonnen wird.

Essigsäureanhydrid: Gut getrocknetes Morphin wird in Essigsäureanhydrid und wasserfreies Benzol gebracht. Es tritt starke Selbsterwärmung ein. Dann erhitzt man es drei Stunden lang am Rückflusskühler und lässt darauf erkalten. Die Verdünnung

---

[1] Ber. d. d. chem. Ges. 27,3182 (1894).

[2] 2. A. 301,95 (1898), Einhorn u. Mettler B. 35,3639 (1902).

mit Benzol hat den Zweck, eine rasche und vollkommene Acylierung zu erreichen, sonst erhält man leicht ein Gemisch von Mono- und Diacetylmorphin, das sehr schwer zu kristallisieren ist. Dann filtriert man die Lösung und wäscht den Rückstand wiederholt mit wasserfreiem Benzol nach. Die vereinigten Lösungen werden erhitzt und das Benzol bei 110—112° abdestilliert. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mehrere Male mit Wasser gewaschen. Zu dieser Lösung wird nun feste Solvay-Soda gegeben, bis die Kohlensäureentwicklung nachlässt. Jetzt fällt das Diacetylmorphin aus. Man giesst noch Sodalösung nach, bis das ausgefallene Heroin nicht mehr in Lösung geht. Man bringt alles auf eine Nutsche, wo es soda- und essigsäurefrei gewaschen wird. Zur Reinigung wird es noch 2 Mal aus Aceton oder Methylaethylketon umkristallisiert. Wenn die Acylierung noch Zusätze, wie geschmolzenes Natriumacetat, längeres Kochen oder Erhitzen auf hohe Temperaturen unter Druck erfordert, so genügt die Zugabe einiger Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zur kalten Mischung des Essigsäureanhydrids mit der zu acylierenden Substanz, um die Reaktion vollständig quantitativ und meist ohne Zufuhr von äusserer Wärme auszuführen.

III. Alkylierung und Acylierung mit besonderen Schutzgruppen.

Diese Alkylierungs- oder respektive Acylierungsmethoden beruhen auf folgender Überlegung: Im Morphin ist der Stickstoff 3wertig. Wird nun alkyliert oder acyliert, so könnte der Stickstoff leicht mit in die Reaktion eingreifen und unter Addition des betreffenden Reagens (z. B. Dimethylsulfat) in die 5wertigkeit übergehen. Will man am Schluss der Reaktion den 5wertigen Stickstoff in den 3wertigen verwandeln, so liegt die Gefahr nahe, dass auch die Gruppen, die in die Hydroxyle eingeführt wurden, abgesprengt werden könnten. Deshalb will man den Stickstoff schon vor der Reaktion 5wertig haben, und zwar mit einer Gruppe, die nach erfolgter Alkylierung oder Acylierung leicht und ohne die Hydroxylsubstitutionsgruppen zu beeinflussen ausgeschlossen werden kann. Dies kann nach Mannich mit Wasserstoffsuperoxyd oder nach Cherbuliez (bezw. Emde) mit Benzylchlorid geschehen.

Wasserstoffsuperoxyd[1]: Fein gepulvertes Morphin wird längere Zeit mit 30%igem Wasserstoffsuperoxyd auf dem Wasser-

[1] Freund und Speyer Ber. d. d. Chem. Ges. 43,3310 (1910).

bade digeriert. Es braucht dabei nicht vollständige Lösung einzutreten, wie später gezeigt wird. Das Produkt wird gut abgesaugt und aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Jetzt ist der Stickstoff 5wertig und für eine Methylierung gesperrt. Nun behandelt man das Oxyd nach Mannich[1] mit Dimethylsulfat. Die Hydroxylgruppen treten in Reaktion und jetzt braucht nur noch der Sauerstoff vom Stickstoff wegreduziert zu werden. Dies kann sowohl mit SO_2 wie auch mit H_2S geschehen. (Experimentelle Einzelheiten s. C. I. u. II).

Benzylchloryd: Cherbuliez[2], der sich nur für die Methylierung der alkoholischen Hydroxylgruppe interessierte, ging direkt vom Codein aus. Er bringt es mit Benzylchlorid zusammen und erwärmt es 1½ Stunden auf dem Wasserbade so, dass die Temperatur 50° nicht überschreitet, da sonst eine Verfärbung eintritt. Zuerst geht das Codein in Lösung, um dann als Chlorbenzylat wieder auszufallen. Nach dem Erkalten wird in absolutem Aether aufgenommen, filtriert und mit Aether nachgewaschen. Es lässt sich am besten aus Chloroform umkristallisieren. Dann wird das Chlorbenzylat in Wasser gelöst, alkalisch gemacht und mit Dimethylsulfat bei 0° 4 Stunden lang geschüttelt. Nun fällt man es mit Natriumjodid als Jodbenzylat, reduziert dieses mit naszierendem Wasserstoff, sodass das Methylcodein erhalten wird. Die Reinigung erfolgt aus Aether.

IV. Darstellung von Urethanen.

Diphenylharnstoff: Hergestellt wird es, indem man Diphenylamin in Chloroform löst und Pyridin zugibt. Dann wird auf 0° abgekült und Phosgen eingeleitet. Man lässt die Mischung 5—6 Stunden stehen und destilliert das Chloroform auf dem Wasserbade ab. Der Rückstand wird aus Alkohol umkristallisiert. Angewendet wird es wie folgt: Man erwärmt die hydroxylhaltige Substanz mit der 4fachen Menge Pyridin, um die entstehende Salzsäure zu binden. Dann wird sie auf dem siedenden Wasserbade erwärmt, mit der molekularen Menge von Diphenylharnstoffchlorid versetzt und weiter erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen, gut getrocknet und aus Ligroin oder Alkohol umkristallisiert.

---

[1] Arch. d. Pharm. 254,352 (1916).

[2] Cherbulierz u. Rilliet, Helv. Chim. Acta 15,857(1932).

Phenylisocyanat: Man stellt es dar, indem man einen Phosgenstrom über geschmolzenes Anilinchlorhydrat streichen lässt. Letzteres wird in einem Metallbade auf einer Temperatur von 280—320° gehalten. Das Phosgen setzt sich mit Anilinchlorhydrat zu Phenylharnstoffchlorid um, das als Oel in der mit Wasser gekühlten Vorlage erstarrt. Die Urethanbildung wird so ausgeführt: Die Hydroxylhaltige Substanz, die wegen der Verseifbarkeit des Isocyanates gut getrocknet sein muss, mischt man mit der entsprechenden Menge von Phenylisocyanat und erhitzt auf dem Sandbade. Dann wascht man unzersetztes Isocyanat mit Benzol weg, trocknet und kristallisiert aus Alkohol, Essigester, usw. um. Über die Anwendung s. C. VIII.

Carboaethylisocyanat: In die Lösung von Urethan in absolutem Aether wird Natrium gepresst, der Kolben alsdann mit einem Rückflusskühler und einem Chlorcalciumrohr versehen und auf dem Wasserbade erhitzt, bis die Wasserstoffentwicklung nach ca 2—3 Stunden beendet ist. Zu dem weissen Kolbeninhalt lässt man langsam Chlorkohlensäureester zufliessen. Dann wird er noch einige Stunden stehengelassen, filtriert und mehrere Male mit Aether nachgewaschen. Man verdampft den Aether und destilliert das restierende Öl in Vakuum ab. Nachdem bei 12 mm noch unverändertes Urethan übergegangen ist, destilliert der Stickstofftricarbonsäureester bei 143—147°. Dieser wird nochmals bei 146—147° rektifiziert. Darauf mischt man Stickstofftricarbonsäureester mit Phosphorpentoxyd und erhitzt es im Ölbade auf 120°. Unter lebhafter Gasentwicklung bildet sich das Isocyanat und destilliert als farblose Flüssigkeit über. Es ist ein sehr energisches Reagens, sowohl auf alkoholische wie auch auf phenolische Hydroxylgruppen. Am besten nimmt man die Reaktion in einem indifferenten Lösungsmittel bei gewöhnlicher Temperatur vor und beendet sie, wenn nötig auf dem Wasserbade.

Acetylisocyanat: Man mischt zuerst Kaliumcyanat und Silbernitrat gut miteinander, filtriert dann ab und wascht gut nach. Dann wird es gut getrocknet und in einem Fraktionskolben portionenweise im Laufe einer halben Stunde mit cyansaurem Silber versetzt. Man destilliert im Ölbade bei einer Temperatur, die 105—110° nicht übersteigen darf und unter peinlicher Vermeidung von Feuchtigkeit. Ein gut getrockneter Fraktionskolben mit einer Chlorcalciumröhre versehen, dient als Vorlage. Dem Destillate wird unter gleicher Vorsicht weiteres cyansaures Silber zugesetzt und wiederum de-

stilliert. Dies wird im ganzen 3 Mal wiederholt. Dann rektifiziert man über einer kleinen Menge cyansauren Silbers. Acetylisocyanat ist nicht lange haltbar, selbst nicht in zugeschmolzenen Röhren. Auf Wasser, Alkohol und Phenol reagiert es mit äusserster Heftigkeit. Die Anwendung bei der Urethandarstellung wird weiter unten bei C. IX. näher beschrieben.

V. Benzylierung.

Eines der besten Benzylierungsmittel ist Benzylchlorid. Zur Benzylierung löst man die Substanz in einem indifferenten Lösungsmittel wie Aceton, Chloroform, Aether, Xylol oder Ligroin und erhitzt die Lösung am Rückflusskühler mit der berechneten Menge Benzylchlorid.

VI. Benzoylierung.

Die Claisen'sche Methode[1] wird so ausgeführt: Die Substanz wird in Alkohol gelöst, mit der berechneten Menge Natriumalkoholat und Benzoylchlorid versetzt und einige Stunden im Wasserbade am Rückflusskühler erhitzt, noch heiss filtriert, in Wasser gegossen und dann umkristallisiert.

Die Schotten-Baumann'sche Methode. Während die anderen Darstellungsarten nur hie und da angewendet werden können, führt diese fast immer zum Ziele. Sie wird in wässeriger alkalischer Lösung[2] ausgeführt und ist von Lossen[3] aufgefunden und von Schotten-Baumann[4] verallgemeinert worden. Die Substanz wird mit überschüssiger 10%iger Natronlauge und Benzoylchlorid geschüttelt, bis der Geruch nach Benzoylchlorid verschwunden ist. Soll die Benzoylierung vollständig sein, so muss man nach Panormow[5] stärkere Lauge verwenden, z. B. 20%ige. Nach v. Pechmann[6] soll die Temperatur während der Reaktion 25° nicht übersteigen.

---

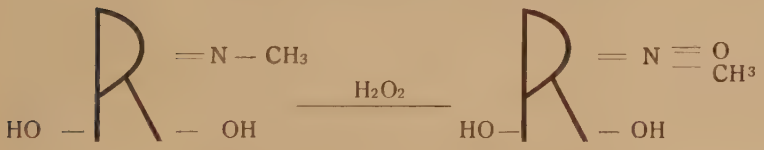
[1] Ber. d. d. chem. Ges. 27,3183 (1894).
[2] Kürscher, Diss. Erlangen (1909).
[3] A. 161,347 (1872) 175,274,319 (1875).
[4] Baumann Ber. d. d. chem. Ges. 19,3218. (1886).
[5] Ber. d. d. chem. Ges. 24,R. 971 (1891).
[6] Ber. d. d. chem. Ges. 25,1045 (1892).

C) Experimenteller Teil.

I. Morphinoxyd.

Man stellte es nach den Angaben von Freund und Speyer[1] dar: 5,0 g fein gepulvertes Morphin werden mit 5,0 ccm 30%igen Wasserstoffsuperoxydes auf dem Wasserbade digeriert. Es kommt nicht zu einer vollständigen Lösung, sondern die anfänglich dickliche Masse wird dünnflüssig und erstarrt dann beim Erkalten. Der Rückstand wird aus 50%igem Alkohol umkristallisiert. Am besten geht es, wenn man zuerst in möglichst wenig Wasser unter schwachem Erwärmen löst. Dann gibt man absoluten Alkohol dazu und lässt auskristallisieren.

Schmelzpunkt nach Freund und Speyer = 274—275°.
„ der 1. Kristallisation = 265°.



II. Methylierung des Oxydes.

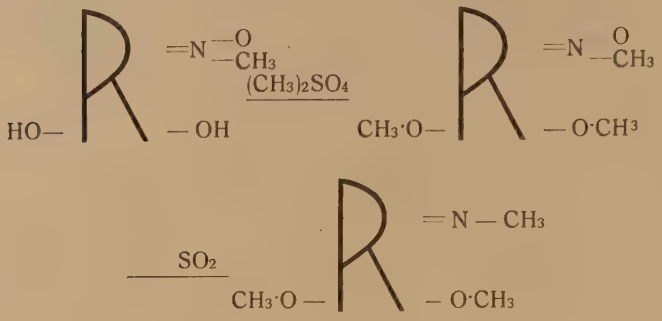
Dies wurde nach Mannich[2] dargestellt:

2,0 g Morphinoxyd werden nach dem Lösen in 10,0 ccm n. Natronlauge mit 1,5 ccm Dimethylsulfat versetzt und bei 0° bis zur Lösung geschüttelt. Dann fügt man noch 3mal je 1 ccm 10fache n. Natronlauge und Dimethylsulfat hinzu und schüttelt jedesmal bis zur Lösung. Dies dauert ca 1—1½ Stunden. Dann reduziert man im SO_2-Strom bis zur schwachsauren Reaktion und erwärmt die Lösung kurze Zeit. Versetzt man nun diese mit Natronlauge, so wird die Base frei. Man schüttelt mit Aether aus und lässt auskristallisieren.

---

[1] Ber. d. d. chem. Ges. 433310 (1910).
Chem. Zbl. 1,235 (1911) und 2,1150 (1911).
[2] Ber. d. d. chem. Ges. 44,2633 (1911).
Chem. Zbl. 2,1241 (1911).

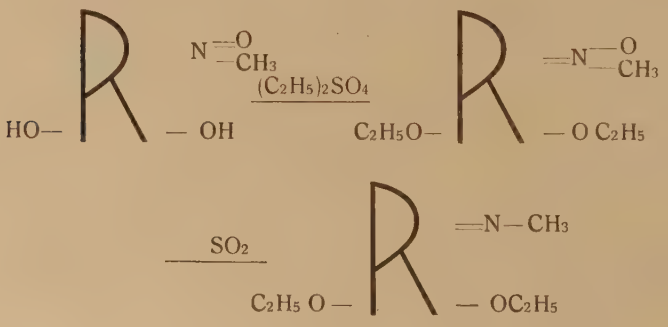
Schmelzpunkt nach Mannich = 141—142°.
„ der 1. Kristallisation = 136°.



III. Aethylierung des Oxydes.

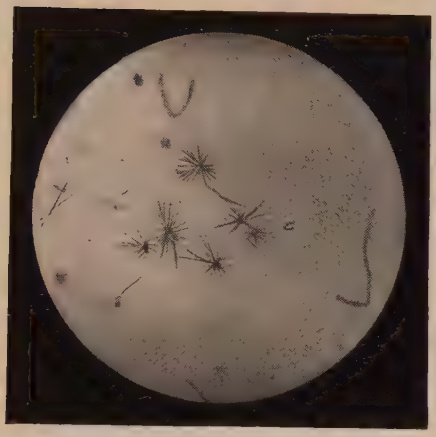
2,0 g Morphinoxyd werden mit 10 ccm n. Natronlauge gelöst und mit 1,8 ccm Diaethylsulfat versetzt. Dann wird wiederum bis zur Lösung geschüttelt. Bei 0° war nichts festzustellen, jedoch schon bei Zimmertemperatur trat teilweise Lösung ein. Erwärmte man aber bis 70° so löste es sich nahezu vollständig. Auch hier wurde wie bei der Methylierung der Zusatz von Natronlauge und Diaethylsulfat 3 Mal wiederholt. Hierauf wurde in SO_2-Strom bis zur sauren Reaktion reduziert und wiederum schwach erwärmt. Nachdem man mit Natronlauge alkalisch gemacht hatte, wurde die Base in Aether überschüttet und dieser abgedampft. Man kristallisierte aus 50%igen Alkohol um. Leider war die Ausbeute so gering, dass weitere Untersuchungen nicht möglich waren.

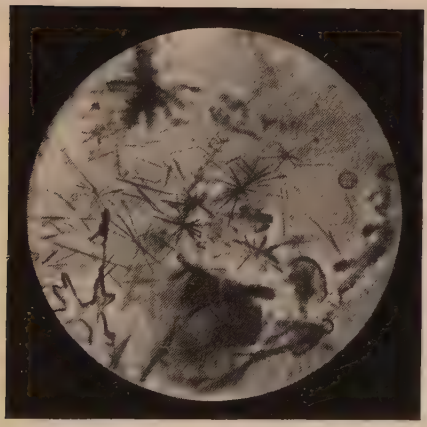
Die Gleichung wäre:



Aethylierung des Oxydes

(Kap. III. Seite 14)





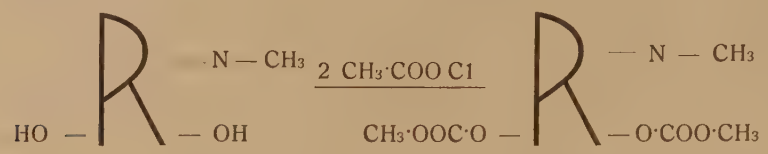
Beim 2. Versuche ging man wiederum von 2,0 g Morphinoxyd aus. Dieses wurde mit der schon genannten Menge Natronlauge und Diaethylsulfat versetzt und 6—8 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt. Erst in den letzten Stunden ging man mit der Temperatur bis ca auf 90°. Man reduzierte wieder im SO_2-Strom bis zur schwachsauren Reaktion, machte mit Natronlauge alkalisch und schüttelte in Aether über. Nach dem Einengen der Lösung blieb eine braune, zähe Masse zurück. Diese wurde in Alkohol gelöst, mit Tierkohle geschüttelt und dann filtriert. Es resultierte eine schwach gelbbraun gefärbte Flüssigkeit. Diese wurde eingeengt, aber es hinterblieb wiederum eine braune Masse.

Beim dritten Versuch ging man gleich vor, nur dass die Temperatur auf 55° stabilisiert wurde. Man gab 4 Mal Diaethylsulfat hinzu und schüttelte jede Portion 2—3 Stunden. Wiederum blieb eine braune Flüssigkeit zurück. Einen Teil versetzte man mit Alkohol und engte diesen ein. Beim zweiten Teil engte man direkt den Aetherauszug ein. Beide Rückstände wiesen eine braune harzige Masse auf. Nach längerem Stehen zeigten sich einige vereinzelte Kristalle. Bei ganz schwachem Erwärmen (z. B. Temperatur der Hand) erweichte die Masse, floss zusammen und konnte zum grössten Teile abgetropft werden. Bald darauf zeigten sich an der von der braunen Masse nahezu freien Wandung des Kristallisationsgefässes kleine Nadeln, die in Büscheln vereinigt waren. Die Ausbeute war wiederum so gering, dass nicht festgestellt werden konnte, ob es sich um das Diaethylmorphin handelte oder nicht.

IV. Dicarbomethoxymorphin.

2,0 g fein gepulvertes Morphin werden gut getrocknet und mit ca 5 ccm wasserfreien Pyridins in Lösung gebracht. Hierauf setzt man 1,5 g chlorkohlensaures Methyl hinzu und kühlt mittels einer Kältemischuug stark ab. Dann lässt man es über Nacht stehen. Die Lösung wird mit Eis in einem Scheidetrichter gebracht und mit Ammoniak versetzt. Dann wird mit Aether ausgeschüttelt und dieser im Vakuum abgedampft. Den Rückstand löst man nachher in Alkokol unter schwachem Erwärmen. Jetzt wird rasch abgekühlt, wobei die Substanz auskristallisiert. Es sind das schöne 4eckige Plättchen, die sowohl einzeln wie auch in Drusen vorkommen. Beim

Trocknen war keine Gewichtsabnahme festzustellen. Schmelzpunkt 137—139°. Erhitzt man die Substanz auf 145—150° so entwickelt sich ein Gas und bei 165—170° tritt Zersetzung ein.



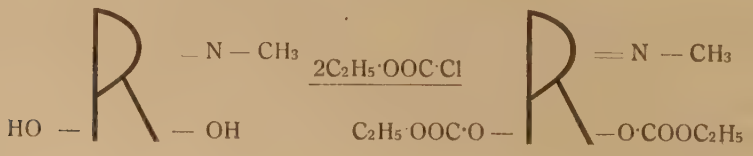
Bei der 2. und 3. Synthese war die Ausbeute sehr schlecht. Der Zusatz von chlorkohlensaurem Methyl muss bei sehr niederer Temperatur geschehen, da infolge der Reaktionswärme leicht Verluste eintreten können. Die Ausbeute wird noch besser, wenn man statt 2,2 Mol. chlorkohlensaures Methyl im Überschuss dazugibt, z. B. 3—4 Mol.. Zur Reinigung wird am besten aus absolutem Alkohol umkristallisiert. Mit Formalin-Schwefelsäure und Ammonmolybat-Schwefelsäure gibt es keine Morphin-Färbung, was also zeigt, dass die Phenolgruppe gesperrt ist.

Die Analyse ergab folgende Resultate:

Berechnet: C 62,93% H 5,83% N 3,21%
Gefunden: „ 62,84% „ 5,73% „ 3,66%.

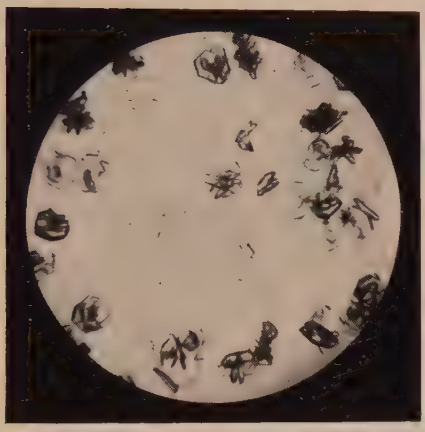
V. Dicarboaethoxymorphin.

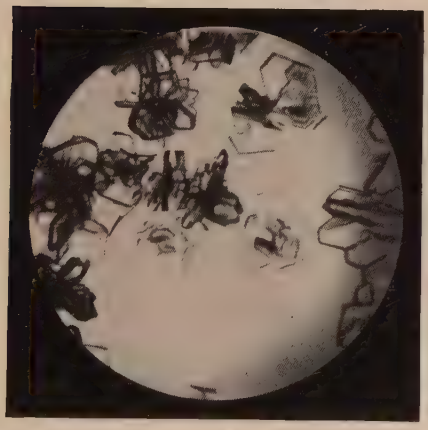
2,0 g fein gepulvertes Morphin werden gut getrocknet und mit ca 5 ccm trockenen Pyridins in Lösung gebracht. Hierauf setzt man ca 2,2 Mol. chlorkohlensaures Aethyl unter starker Abkühlung hinzu. Auch hier wird die Ausbeute besser, wenn man 3—4 Mol. hinzufügt. Man lässt über Nacht stehen. Hierauf wird im Scheidetrichter mit Eis, Aether, und Ammoniak ausgeschüttelt. Der Aether wird dann im Vakuum eingedampft. Mit Wasser erwärmt schmilzt es, kristallisiert aber bei längerem Stehen aus. Am besten geht die Umkristallisation aus absolutem Alkohol und Impfen oder Kratzen. Es kristallisiert in schönen 6eckigen Plättchen.



Dicarboaethoxymorphin

(Kap. V. Seite 16)





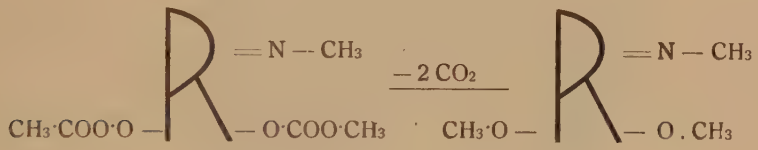
Schmelzpunkt bei ca 120—121°. Bei weiterem Erhitzen (bis 180°) erfolgt keine weitere Reaktion. Wie schon gesagt, gelten hier die gleichen Angaben über Kühlung und molare Gewichtsverhältnisse wie bei Nr. IV, andernfalls bekommt man eine schlechte Ausbeute,

Die Analyse ergab folgende Resultate:

Berechnet:	C 64,34%	H 6,30%	N 3,26%
Gefunden:	„ 64,13%	„ 6,26%	„ 3,86%

VI. CO_2-Abspaltung vom Dicarbomethoxymorphin.

Man versuchte nun, von dem Dicarbomethoxymorphin 2 CO_2 abzuspalten, um so zu dem Methylcodein zu gelangen.

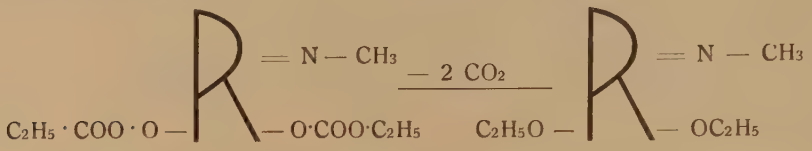


Zu diesem Zwecke erhitzte man die Substanz sowohl trocken als auch in Wasser. Es trat der Geruch nach Dimethylamin auf. Schon R. Ott und A. Holst[1] haben diese CO_2-Abspaltung versucht an dem von ihnen dargestellten Monocarbomethoxymorphin, stiessen dabei aber auf grosse Schwierigkeiten. Im allgemeinen stimmen unsere Resultate mit den ihrigen überein. Eine Probe wurde in Ammoniak gelöst und mit Salzsäure versetzt. Es konnte keine CO_2-Entwicklung nachgewiesen werden. Dann wurde mit Xylol auf 140° erhitzt, aber mit dem gleichen Resultat. Man versuchte es weiter, indem man es mit Pyridin zusammenbrachte und erhitzte. Dies wiederholte man noch in zugeschmolzener Glasröhre und erhitzte es 1½ Stunden auf 135—140°. Aber auch diese Versuche verliefen negativ. Wie bei Ott und Holst färbt sich auch hier die Lösung dunkelbraun und der Geruch nach Dimethylamin tritt auf. Die braune Lösung wurde im Schwefelsäure-Exikator eingeengt. Es blieb eine braune, schmierige Masse zurück, die aber nicht weiter untersucht wurde.

[1] Arch. d. Pharm. 1891,618.

VII. CO_2-Abspaltung von Dicarboaethoxymorphin.

Analog dem Dicarbomethoxymorphin versuchte man auch hier die CO_2-Abspaltung.

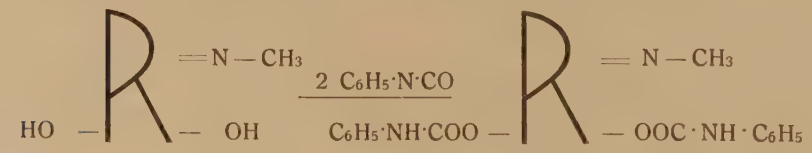


Eine Probe von Dicarboaethoxymorphin wurde in Pyridin gelöst und auf dem Ölbade 3 Stunden auf 120° erhitzt. Dann wurde im Schwefelsäure-Exikator eingeengt. Es blieben Kristallnadeln zurück, die sich aber mit Nr. V identisch erwiesen, also das gleich wie die Ausgangssubstanz waren. Eine weitere Probe wurde nach Waser[1] mit Fluoren auf 125—130° erhitzt. Sie schmolz zu einer Flüssigkeit von hellgelber Farbe zusammen, ohne dass eine CO_2-Entwicklung bemerkt worden wäre. Auch ein weiteres Erhitzen auf 165° hatte keinen Erfolg. Die Flüssigkeit färbt sich allmählig dunkelbraun. Diese wurde mit Aether ausgezogen und mit Salzsäure versetzt. Auf Ammoniak-Zusatz trat Trübung ein. Hierauf wurde nochmals mit Aether ausgezogen und letzterer verdampft. Es blieb eine amorphe Masse zurück, die auch mit Alkohol nichts kristallines ergab.

Der Schmelzpunk war bei 120 -124°. Man machte noch einen Mischschmelzpunkt mit Nr. V. Dieser ergab eine Temperatur von 119—121°. Substanz Nr. VII war also identisch mit Substanz Nr. V.

VIII. Das Diphenylurethan des Morphins.

Die Gleichung für diesen Versuch wäre folgende:

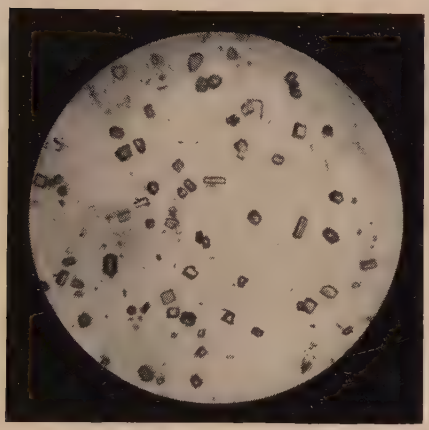


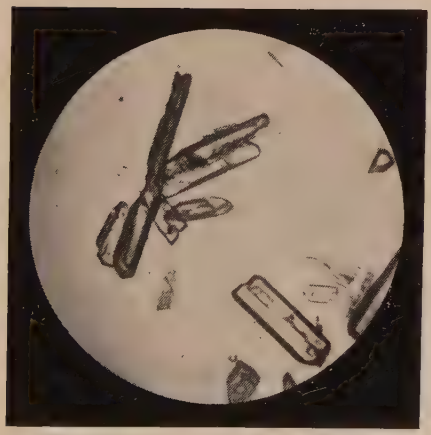
a) 0,5 g gut getrocknetes Morphin wurde mit Pyridin zusammengebracht und mit 2 Mol. = 0,42 g Phenylisocyanat versetzt. Es trat

[1] Helv. Chim. Acta VIII,758.

Diphenylurethan des Morphins

(Kap. VIII. Seite 18)





sozusagen keine Reaktion ein, weshalb man es auf dem Wasserbade erwärmte. Dann liess man es über Nacht stehen. Einen Teil befreite man vom Pyridin im Schwefelsäure-Exikator. Der Rückstand wurde in Aether und Salzsäure gelöst, der salzsaure Auszug ammoniakalisch gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Dieser wurde eingedampft und aus Alkohol umkristallisiert Der andere Teil wurde im Hochvakuum mit Benzol vom Pyridin befreit. Dies wiederholte man einige Male. Dann wurde wieder in Aether aufgenommen und in Salzsäure geschüttelt, ammoniakalisch gemacht und mit Aether behandelt. Letzterer wurde abgedampft und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert. Es bildeten sich prismatische Kristallnadeln. Der Schmelzpunkt war bei ca 178—180°. Die Ausbeute war schlecht, nur etwa 10% der Ausgangsmenge.

b) Beim zweiten Versuche bildete sich beim Ausschütteln mit Salzsäure und Ammoniak ein weisser, voluminöser Niederschlag. Man konnte nicht genau nachweisen, um was es sich handelte. Es wurden zwei Schmelzpunkte beobachtet, einer bei 110° und der andere bei ca 270°. Der Rückstand aus der Aetherausschüttelung ergab wiederum den Schmelzpunkt 180°. Aber die Analysenresultate deckten sich nicht mit der Theorie:

Berechnet: C 71,13% H 5,58% N 8,03%
Gefunden: „ 63,93% „ 5,65% „ 7,53%.

Beim Erhitzen bis zur Gewichtskonstanz zeigte sich, dass zwei Kristallwasser angenommen werden können. Darauf gestützt ergab sich folgendes Analysenresultat:

Berechnet: C 66,54% H 5,95% N 7,51%
Gefunden: „ 63,93% „ 5,65% „ 7,53%

c) Bei einem weiteren Versuche wurde gleich vorgegangen, aber man schüttete nicht mehr aus, sondern kristallisierte den Aetherrückstand direkt um. Es kamen dabei verschiedene Lösungsmittel zur Anwendung:

Chloroform:	kalt	mittel	warm	leicht	Krist. schön, gross
Benzol:	„	schwer	„	mittel	„ feine Prism.
Essigaether:	„	leicht	„	sehr l.	„ kleine „
Aceton:	„	leicht	„	sehr l.	„ amorph
Aether:	„	schwer	„	mittel	„ kl. Drusen.

d) Beim vierten Versuche wurde als Lösungsmittel Essigaether verwendet. Es wurde dabei so verfahren, dass die Aetheraufschwemmung mit Essigaether versetzt wurde. Es löste sich in der Wärme sehr

leicht. Dann wurde Petrolaether bis zur bleibenden Trübung zugegeben nnd diese durch Erwärmen wieder zum Verschwinden gebracht. Nach einiger Zeit bildeten sich schöne, grosse Rosetten, die aus Prismen zusammengesetzt waren. Bei der Schmelzpunktbestimmung konnte bei 87° ein Aufbrausen bemerkt werden. Jedenfalls wurde etwas vom Lösungsmittel als Kristallessigaether zurückgehalten. Deshalb wurde die Substanz bei 100° getrocknet. Der Schmelzpunkt war darauf bei 145—150°. Die Substanz wurde fein gepulvert und wiederum mit den gleichen Lösungsmitteln geprüft.

Dabei wurde folgende Beobachtung gemacht:

Chloroform:	kalt	mittel	warm	leicht	Krist.	Prismen
Benzol:	„	mittel	„	leicht	„	
Essigaether:	„	sehr l.	„	sehr l.	„	kl. Nadeln
Aceton:	„	sehr l.	„	sehr l.	„	gr. Nadeln
Aether:	„	schwer	„	mittel	„	
Alkohol:	„	leicht	„	sehr l.	„	

Es wurde nochmals versucht aus Aceton umzukristallisieren. Es bildeten sich lange Nadeln, die aber schmierig waren und den Wandungen des Gefässes zäh anhafteten. Mit Essigaether und Petrolaether erhielt man Kristalle die den Schmelzpunkt 150° aufwiesen. Dabei blieb aber ein unlöslicher Teil zurück, der den Schmelzpunkt bei 230—235° hatte. Jedenfalls handelte es sich um Diphenylharnstoff, wie weiter unten gezeigt wird. Wurde der Essigaether lösliche Teil wiederum mit Essigaether, aber ohne Petrolaether umkristallisiert, so bildeten sich neuerdings schmierige Kristalle.

Da die Trennung vom Pyridin immer mit Schwierigkeiten verbunden war, wurde folgender Versuch gemacht:

e) 2 g (2,2 Mol.) Phenylisocyanat wurden mit ca 15 ccm Benzol auf dem Wasserbade erwärmt. In dieses heisse Gemisch trug man 2 g Morphin ein und erhitzte weiter. Nach ca 1/4 Stunde trat Lösung ein. Es wurde aber weitere 1 1/2 Stunden zum Sieden erwärmt. Es scheint, dass die Ausbeute besser wird, wenn man noch länger erhitzt ca 3—5 Stunden. Die Lösung wurde über Nacht stehengelassen, dann wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand wiederholt mit Benzol versetzt und jedes Mal wieder abdestilliert. Dies hatte den Zweck, überschüssiges und unverbrauchtes Phenylisocyanat zu entfernen. Dann wurde der Rückstand in Essigaether gelöst und bis zum Eintreten der Trübung mit Petrolaether versetzt.

Man liess in 3 Stufen auskristallisieren, wobei die Mutterlauge jedesmal abgegossen wurde. Die erste Stufe zeigte den Schmelzpunkt 220—230°, was wiederum für Diphenylharnstoff spricht. Deshalb wurde Diphenylharnstoff gemacht, indem man Phenylisocyanat mit Wasser in Berührung brachte. Wurde dieses mit der vorher genannten Substanz vom Schmelzpunkt 220—230° gemischt, so schmolz die Mischung bei derselben Temperatur. Die zweite und dritte Stufe zeigten den Schmelzpunkt 150°. Auch hier war bei 85—90° ein Aufbrausen zu bemerken, weshalb die Substanz wiederum bei 100° getrocknet wurde. Die optische Drehung war ca $(a)_D = -158°$.
Die Analyse dieser Substanz ergab folgende Resultate:

Berechnet: C 71,12% H 5,58% N 8,03%
Gefunden: C 70,55% H 5,78% N 7,89%

f) Bei einem neuen Ansatze wurde wiederum mit Benzol am Rückflusskühler erhitzt. Den Rückstand verarbeitete man aber wie bei a), also mit Ammoniak, Salzsäure und Aether. Dabei zeigte sich wiederum der weisse, voluminöse Niederschlag. Um diesen Vorgang aufzuklären wurde die Base, die bei e) erhalten worden war, mit Salzsäuregas gesättigt. Es entstand ein Niederschlag, der abfiltriert wurde. Nachdem dieser getrocknet worden war, zeigte es sich, dass er ebenfalls in Wasser nur sehr schwer löslich war. Die Chloranalyse ergab folgendes Resultat (berechnet auf 1 HCl:

Berechnet: Cl. 6,52%
Gefunden: Cl. 6,39%

Es handelt sich jedenfalls um ein schwer lösliches Chlorhydrat.

g) Ein weiterer Ansatz von Morphin wurde wie bei e) behandelt. Bis zur weiteren Verarbeitung liess man aber diesen etwa 4 Monate stehen. Dann wurde er in Essigaether gelöst, möglichst wenig und nur schwach erwärmt. Petrolaether wurde nicht dazugegeben. Es hinterblieb ein weisser Rückstand, der auf dem Filter abgefangen wurde. Das Filtrat liess man wieder in 3 Stufen auskristallisieren. Alle drei Stufen zeigten eine Veränderung des Schmelzpunktes, und zwar:

Stufe 1 : 175—180°
Stufe 2 : 175—180°
Stufe 3 : ca 180°.

Nun wurde der weisse Rückstand im Filter untersucht. Der Schmelzpunkt lag bei 230° (Diphenylharnstoff?). Um die Schmelzpunktverschiebung zu kontrollieren, wurden folgende Substanzen untersucht:

VIII. d), das auch 4 Monate gelagert hatte, zeigte jetzt den Schmelzpunkt 175—180°. Weiter wurde VIII e) geprüft. Diese Substanz schmolz bei 135° unter Gasentwicklung. Man löste nochmals mit Essigaether uud liess auskristallisieren, und nun lag er bei 177—179°. Weitere Proben wurden mit VIII f) erste und zweite Stufe gemacht. Beide schmolzen unter Gasentwicklung bei 125—130°. Nach dem Trocknen war es 150°. Aber auch jetzt war noch ein Aufbrausen zu beobachten. Der Mischschmelzpunkt mit VIII d) war bei ca 170°. Um zu sehen, ob es sich um Substanz VIII handelte oder nicht, wurde eine Stickstoffbestimmung gemacht die folgendes ergab:

Berechnet: N 8,03%
Gefunden: N 7,83%.

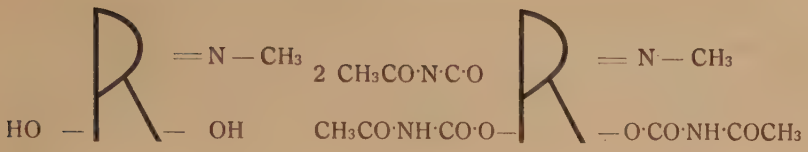
h) Mit 7.5 g Morphin wurde ein neuer Ansatz gemacht. Man arbeitete wieder wie bei e). Nach dem Abdestillieren mit Benzol wurde in Essigaether gelöst und etwas stärker erwärmt als das letzte Mal. Es hinterblieb sozusagen kein Rückstand. Man liess auskristallisieren und kontrollierte den Schmelzpunkt:

Stufe 1 : 90—95°
Stufe 2 : 185—195°
Stufe 3 : 95°

Bei Stufe 1 und 3 war wiederum ein Aufbrausen festzustellen. Man trocknete die Substanz bei 85—95° im Trockenschrank, wobei die Substanz über Nacht graubraun gefärbt wurde (Zersetzung?). Bei der Schmelzpunktbestimmung konnte man bei ca 170° ein langsames Erweichen feststellen, während sie bei 175—180° schmolz.

Nun versuchte man das Urethan in Lösung zu bringen. Zuerst wurde es in der dreifachen Menge 12,5%iger Essigsäure gelöst. Der grösste Teil ging in Lösung. Man filtrierte und engte die nur schwach getrübte Flüssigkeit im Schwefelsäure-Exikator ein. Es resultierte nichts Kristallines. Dann wurde in Alkohol gelöst und eingeengt, aber mit dem gleichen Erfolg. Weiter wurde mit folgenden Mitteln eine Lösung versucht: Salz-, Schwefel-, Salpeter-, Salicyl-, Zitronen- und Phosphorsäure und Salicylnatrium. Aber leider verlief auch hier alles negativ. Man löste neuerdings in Alkohol und versetzte es mit Salzsäure. Beim verdünnen mit Wasser fiel jedoch die Substanz wieder aus. Es wurde neuerdings in Alkohol gelöst und mit Salzsäure versetzt und bis zur eben noch verschwindenden Trübung Wasser zugegeben. Der Alkohol wurde abdestilliert, aber die Substanz fiel wiederum aus, ohne etwas Kristallines aufzuweisen.

IX. Das Diacetylurethan des Morphins.



Das Silbercyanat wurde wie folgt hergestellt: Kaliumcyanat und Silbernitrat wurde im Verhältnis von 1 : 1 langsam zusammengegeben, dann abfiltriert und gewaschen. Nachdem es gut getrocknet war, wurde es nach Billeter[1] (vergl. S. 11) weiter verarbeitet. Von dem so hergestellten Acetylisocyanat wurden 2,2 Mol. mit Benzol versetzt. Auch hier zeigte sich, dass es mit einem Überschuss von Acetylisocyanat besser geht. Dazu gab man 1 Mol. Morphin. Unter leichtem Selbsterwärmen bildet sich eine wachsartige, gelblichweisse Masse. Beim Erwärmen geht der grösste Teil in Lösung, um aber beim Erkalten als weisser Niederschlag wieder auszufallen. Deshalb wurde das Ganze eine Stunde am Rückflusskühler erhitzt. Aber auch so geht nicht alles in Lösung, sondern es verbleibt ein gelblicher Rückstand, der nach dem Abdampfen des Benzols harte Konsistenz annimmt. Darauf wurde versucht umzukristallisieren, was aber nicht gelang. Es zeigten sich folgende Lösungsverhältnisse:

Alkohol:	kalt	schwer	warm	schwer
Essigaether:	„	schwer	„	schwer
Aceton:	„	schwer	„	schwer
Benzol:	„	schwer	„	schwer
Chloroform:	„	schwer	„	schwer
Aether:	„	schwer	„	schwer

Im Wasser oder salzsäurehaltigem Wasser löst es sich auch nicht ganz. Es wurde mit Alkohol aufgeschwemmt und mit Salzsäure versetzt. Man muss ziemlich sauer machen, bis annähernde Lösung eintritt. Mit Eisessig trat Lösung ein. Diese wurde mit Aether wieder gefällt und nachher gerade noch in Lösung gebracht. Dies geschah unter Erwärmen. Man liess abkühlen, aber es kristallisierte nichts aus. Der gleiche Versuch wurde auch mit Ameisensäure gemacht. Auch hier wurde die Lösung erwärmt und bis zum Eintritt der Trübung mit Aether versetzt. Auch dieser Versuch verlief negativ. Mit Dioxan erzielte man keine Lösung.

[1] Ber. d. d. chem. Ges. 36,3216 (1903).

X. Das Jodmethylat von Nr. VIII.

0,1 g Morphin wurde in Essigaether gelöst und Jodmethyl im Überschuss dazugegeben. Es bildet sich ein weisser Niederschlag von Morphin-Jodmethylat. Analog wurde 0,1 g Urethan (Nr. VIII) in Essigaether gelöst und mit einem Überschuss von Jodmethyl versetzt. Es bildet sich ebenfalls ein weisser Niederschlag. Dieser wurde über Nacht stehengelassen, wonach die Substanz in schönen Prismenbüscheln auskristallisierte. Diese wurden abfiltriert und in der Trockenpistole getrocknet. Der Schmelzpunkt begann bei ca 130°, aber nur zum Teil. Bei ca 155—160° war eine Gasentwicklung zu konstatieren und bei ca 177—180° schmolz die Substanz vollständig. Sie wurde noch eine 2. Nacht getrocknet und dann von ihr eine Jodbestimmung gemacht:

Berechnet: J. 19,08%
Gefunden: J. 22,09%

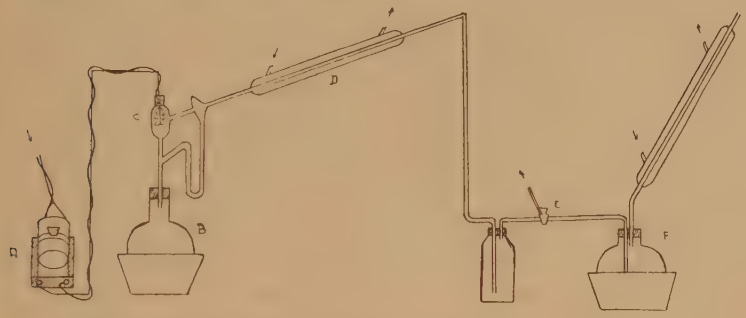
Wie die Analyse zeigt, müssen noch kleine Mengen Jodmethyl anwesend sein. Deshalb versuchte man umzukristallisieren. Dies geschah zuerst mit absolutem Alkohol und etwas Wasser. Aber es kommen nur Spuren von Kristallen vor. Dann wurde mit Alkohol und Wasser wie vorhin gelöst und mit Aether gefällt. Es gibt einen Niederschlag, der aber nicht kristallin ist und mit der Zeit braun und schmierig wird. Deshalb löste man die Substanz wiederum in Essigaether und Alkohol und erwärmte leicht. Beim langsamen abkühlen kristallisiert die Substanz in Drusen aus, die aus 4—6seitigen Plättchen zusammengesetzt sind.

XI. Perchlorat von Nr. VIII.

Etwas Urethan wurde mit 12,5% Essigsäure versetzt. Es ging fast alles in Lösung. Dann wurde filtriert und das Filtrat, das nur schwach getrübt war, mit einigen Tropfen Perchlorsäure versetzt. Sofort fiel eine dicker voluminöser Niederschlag aus. Dieser ist leicht löslich in Alkohol. Zum Umkristallisieren wurde der Niederschlag in wenig warmen Wassers gelöst. Es gelang jedoch nicht Kristalle zu bekommen. Dann versuchte man es aus Wasser und ca 5—10% Perchlorsäure. Es fiel wieder amorph aus. Auch wenn man die Lösung verdunsten liess, war nichts Kristallines zu finden. Der Schmelzpunkt des amorphen Niedesschlages war bei ca 215°.

XII. Diacetylmorphin-Darstellung mit Keten.

Keten wurde nach E. Ott, R. Schröter und K. Packendorf[1] mit der Ketenlampe dargestellt. Zuerst brachte man das Aceton im Kolben B zu lebhaftem Sieden. Erst wenn das Aceton sich im Kühler D kondensierte, also alle Luft aus der Ketenlampe C ververdrängt worden war, wurde der Strom eingeschaltet. Dieser musste noch durch den Schiebewiderstand A von 720 Ohm. Als



Vorlage diente der Kolben F mit einer Benzolaether-Mischung, in der man noch 0,3 g Morphin aufgeschwemmt hatte. Die Vorlage war in einer Eiskochsalzkältemischung. Vor dieser war ein Dreiweghahn E eingeschaltet, um die Gase bei heftiger Entwicklung in das Freie leiten zu können. Sobald die Lampe zur Rotgluht erhitzt und die Luft aus der Leitung vertrieben worden war, trat das Ketengas auf, an dem eigentümlichen Geruche erkennbar. Die anfänglich durch das ungelöste Morphin getrübte Lösung klärte sich allmählich, bis sie nach kurzer Zeit ganz klar war. Eine kleine Probe dieser Lösung wurde mit einem Tropfen Ferrichlorid versetzt. Es trat keine Blaufärbung ein. Die Gleichung wäre:

$$\begin{array}{lll} =N-CH_3 & & =N-CH_3 \\ & 2\,CH_2\cdot CO & \\ HO- \quad -OH & CH_3\cdot CO\cdot O- & -O\cdot OC\cdot CH_3 \end{array}$$

Sodann wurde der ganze Kolbeninhalt im Vakuum eingeengt. Den Rückstand nahm man mit heissem Alkohol auf und liess über Nacht stehen. Aber es blieb nichts Kristallines znrück, sondern es resultierte eine braune Schmiere.

[1] Journ. d. prakt. Chem. N. F.130,177 (1931).

Beim zweiten Versuch ging man von einem Gramm Morphin aus. Alles blieb gleich wie das erste Mal, nur dass in der Vorlage diesmal über Natrium getrockneter Aether, statt der Benzolaethermischung verwendet wurde. Man liess die nicht vollständige Lösung einige Stunden stehen und filtrierte dann vom Niederschlage ab. Das Filtrat wurde salzsauer gemacht und mit Aether ausgeschüttelt. Der Aetherrückstand war minim. Auch dieser zeigte keine Morphinfarbreaktionen mehr. Der Filterrückstand erwies sich als unzersetztes Morphin, denn die Farbreaktionen stimmten und er war löslich in 2%iger Natronlauge. Proportional war die Ausbeute beim zweiten Versuche bedeutend schlechter als beim ersten. Auch war der Sättigungsgrad beim zweiten schlechter festzustellen.

Beim dritten Versuche wurde in der Vorlage wiederum Benzol verwendet. Das Morphin, das vorher gut gepulvert und bei 100° getrocknet worden war, ging nur zum Teil in Lösung, nachdem das Keten eingewirkt hatte. Deshalb gab man wiederum etwas wasserfreien Aether hinzu, wonach bis auf einen kleinen Rest alles in Lösung ging. Dabei wurde neuerdings die Vorlage in eine Eiskochsalzkältemischung gestellt. Man filtrierte von dem kleinen Rückstand ab und schüttelte die Benzolaether-Mischung im Scheidetrichter mit 2,5%iger Salzsäure aus. Dann wurde letztere in einem zweiten Scheidetrichter filtriert und mit ca 5%iger Ammoniaklösung alkalisch gemacht. Diese Lösung wurde wieder mit Aether ausgeschüttelt, filtriert und zum Kristallisieren gebracht. Es kristallisierte in kleinen Prismen aus, die meist zu mehreren zusammenlagen und den Schmelzpunkt 168—170° unter Braunfärben der Substanz zeigten, während sie erst bei 230° als dunkelbraune Flüssigkeit zusammenschmolzen. Aus der klaren ammoniakalisch gemachten Flüssigkeit fiel bald ein feiner kristalliner Niederschlag aus. Dieser wurde gesammelt und bei 98° getrocknet. Der Schmelzpunkt war bei 230°, also unzersetztes Morphin. Es wurden folgende Farbreaktionen durchgeführt:

1. Mit Eisenchlorid gab es allmählich eine schwache Blaufärbung, was sowohl für Morphin, wie auch für Heroin spricht.

2. Mit Salpetersäure wurde die Lösung gelbrot, was Morphin anzeigt.

3. Sowohl Ammonmolybat-Schwefelsäure, wie auch Formalin-Schwefelsäure zeigten Morphin an.

Weiter wurde die Reaktion nach Rosenthaler mit Natriumhydroxyd und Arsenik gemacht, die den Geruch nach Cacodyl

und Cacodyloxyd ergab, was auf Heroin respective auf die Anwesenheit von Acetylgruppen schliessen lässt.

Bei einem neuen Versuche wurden 0,35 g Morphin in Dioxan gelöst, was erst nach einigem Erwärmen gelang. In diese Lösung wurde nun Keten eingeleitet. Es fiel ein dicker Niederschlag aus, der wohl unter anderem auch auf das Erkalten der Lösung zurückzuführen ist. Es wurde filtriert und mit dem Rückstand Farbreaktionen ausgeführt. Mit Ferrichlorid und Ferricyankali trat sofort Blaufärbung ein, was also unzersetztes Morphin anzeigt.

Ein weiterer Versuch wurde wie oben durchgeführt, nur dass ein kleinerer Widerstand eingeschaltet wurde, sodass ein lebhafter Ketenstrom entwickelt wurde. Die Dioxan-Lösung hielt man stets auf einer Temperatur von 80°. Das bei dieser Temperatur nicht gelöste Morphin wurde vorher abfiltriert. Bald nach dem Einleiten des Ketens fiel ein dicker weisser Niederschlag aus. Es wurde abfiltriert und auf der Tonplatte getrocknet. Bei ca 80° wurde die Substanz braun und schmolz bei ca 120°. Man führte damit mehrere Farbreaktionen durch, die Morphin anzeigten.

Bei einem weitern Ansatze von 2 g Morphin ging man wie oben vor. Der Niederschlag wurde auf der Tonplatte getrocknet. Die Substanz war stark braun gefärbt und etwas schmierig. Eine kleine Probe wurde mit einer Mischung von Dioxan und Petrolaether behandelt. In reinem Petrolaether war die Substanz zu leicht löslich, weshalb man Dioxan zugab. So konnte man die braune Farbe herauslösen und es hinterblieb eine weisse Substanz, vom Schmelzpunkt 165—170°. Die Rohausbeute betrug ca 1,75 g. Mit einer anderen Probe ging man so vor: Man löste den braunen Rückstand in warmem Alkohol, kühlte rasch ab wobei ein weisser Niederschlag ausfiel. Dieser wurde ein zweites Mal so behandelt, aber diesmal erhielt man nur noch Spuren. Das nur einmal so gereinigte Produkt war hellbraun gefärbt und zeigte nach dem Trocknen im Pentoxyd-Vakuumexikator den Schmelzpunkt 160—165°. Zur Kontrolle wurde Heroinbase hinzugezogen, die den Schmelzpunkt 165° aufwies. Der Mischschmelzpunkt war bei 165—168°. Mit Ferrichlorid und Ferricyankali gab die Substanz keine Morphin-Reaktionen mehr. Dann reinigte man die Substanz noch vollständig mit Dioxan und Petrolaether. Dieses nun ganz weisse Produkt hatte den Schmelzpunkt 166—168°, während die Heroinbase bei 167—169° schmolz.

Endgültiges Darstellungsverfahren.

Nach diesen z. T. resultatlosen Versuchen gelang es ein Verfahren auszuarbeiten, dass alle Hoffnungen übertraf. Besonders hervorzuheben ist, dass die praktische Ausbeute sich mit der theoretischen nahezu deckt. Ferner ist die nach diesem Verfahren dargestellte Substanz schon nach der ersten Kristallisation analysenrein. Weitere Vorteile bestehen darin, dass die Herstellung äusserst billig zu stehen kommt, dass die Acetylierung wenig Zeit beansprucht und trotzdem eine vollständige ist. Es besteht die Möglichkeit, dass diese Methode das übliche Herstellungsverfahren des Heroins aus Morphin und Essigsäureanhydrid technisch noch übertrifft. Deshalb hat man sie beim Deutschen Reichspatentamt angemeldet. Die Endgültige Versuchsanordnung ist wie folgt:

Die Vorlage wurde mit Aether beschickt, der ständig zum Sieden erhitzt wurde, um das fein gepulverte Morphin herumzuwirbeln. Dahinter wurde noch ein Rückflusskühler angebracht, um den verdampfenden Aether zu kondensieren. Nachdem man eine zeitlang einen starken Keten-Strom durch die Vorlage geleitet hatte, klärte sich die anfänglich trübe Morphinaufschwemmung. Sobald alles Morphin in Lösung war, stellte man den Prozess ein und dampfte den Aether in zwei Stufen ab. Die erste (1 g) war von ganz weisser Farbe, während die zweite (1,5 g) eine schwach braune Färbung aufwies. Die totale Ausbeute betrug also 2,5 g gegenüber der theoretischen 2,58 gr. Die erste Stufe wurde dann über Nacht im Pentoxydvakuumexikator getrocknet. Mit Ferrichlorid und Ferricyankali gab es keine sofortige Blaufärbung, also war kein Morphin mehr vorhanden. Die zweite Stufe wurde wiederum in Aether aufgenommen und in 2 Stufen zum Kristallisieren gebracht. Jedenfalls kommt die braune Farbe von Polymerisationsprodukten des Ketens, die sich aber leicht zurückhalten lassen, wenn man zwischen dem Dreiweghahn und der Vorlage eine leere Waschflasche einschaltet. Die Analyse ergab folgendes Resultat:

Berechnet: C 68,29% H 6,23%
Gefunden: C 67,66% H 6,04%.

Es wurde noch eine Acetylbestimmung nach Freudenberg gemacht:

Berechnet: Acetyl 23,30%
Gefunden: Acetyl 23,80%.

Bei der Schmelzpunktbestimmung zeigte die Substanz bei 155—159° eine schwache Braunfärbung. Bei 164° begann die Substanz zusammen zu sintern, um dann bei 169° ganz zu schmelzen. Es wurde noch eine Bestimmung mit dem Mikroschmelzpunktapparat gemacht. Bei 155—159° sublimiert die Substanz an das Deckglas in Form von kleinen Nadeln und diese schmelzen dann bei 166—169°. Die gleiche Beobachtung wurde auch bei der Heroinbase gemacht. Auch diese sublimiert bei derselben Temperatur an das Deckglas, um dann bei ca 171° zu schmelzen.

D) Zusammenstellung der Untersuchungen und Resultate.

I. Morphinoxyd wurde mit Wasserstoffsuperoxyd dargestellt. Die Resultate entsprachen denen von Freund und Speyer.

II. Das Morphinoxyd wurde mit Dimethylsulfat und Natronlauge geschüttelt und so das Dimethylmorphin erhalten. Es stimmt mit den Angaben von Mannich überein.

III. Analog der Methylierung wurde die Aethylierung versucht. Die Ausbeute war aber in allen Versuchen so schlecht, dass keine weiteren Beobachtungen gemacht werden konnten.

IV. Durch das Zusammenbringen des Morphins mit chlorkohlensaurem Methyl in Pyridin-Lösung erhielt man das Dicarbomethoxymorphin. Es kristallisiert in schönen viereckigen Plättchen und zeigt den Schmelzpunkt 137—139°.

V. Entsprechend wurde das Morphin mit chlorkohlensaurem Aethyl zusammengebracht. Man erhielt das Dicarboaethoxymorphin in sechseckigen Kristallen. Der Schmelzpunkt war bei 120—121°.

VI. Es wurde versucht, vom Dicarbomethoxymorphin $2CO_2$ abzuspalten, um so zum Dimethylmorphin zu gelangen. Leider verliefen sämtliche Versuche negativ.

VII. Das gleiche wurde mit dem Dicarboaethoxymorphin gemacht. Aber auch hier gelang die CO_2-Abspaltung nicht.

VIII. Man liess Phenylisocyanat auf Morphin einwirken und erhielt so das Diphenylurethan der Base.

XI. Mit Acetylisocyanat wurde das Diacetylurethan dargestellt. Leider konnte es nicht in Lösung gebracht werden, sodass keine weiteren Versuche möglich waren.

X. Man brachte Diphenylurethan mit Jodmethyl zusammen und erhielt so das Jodmethylat. Es kristallisiert in 4—6seitigen Plättchen.

XI. Durch Einwirken von Perchlorsäure auf das Diphenylurethan konnte man das Perchlorat darstellen.

XII. Als bemerkenswertestes Resultat der Arbeit wird eine neue Darstellung von Heroin aus Morphin mit Hilfe von Keten beschrieben. Sie verläuft nicht nur in einer nahezu 100%igen Ausbeute, sondern liefert auch sofort ein analysenreines Produkt und ist so billig, dass sie möglicherweise der üblichen Darstellung des Heroins aus Morphin mit Essigsäureanhydrid technisch überlegen ist. Sie wurde deshalb zum Deutschen Reichspatent angemeldet

E) Literaturverzeichnis.

Annalen (Liebigs Annalen der Chemie).
Archiv der Pharmazie.
Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft.
Chemisches Zentralblatt.
Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris.
Fränkel, Arzneimittelsynthesen.
Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis.
Helvetica chimica acta.
Houben und Weyl, Die Methoden der org. Chemie.
Journal of the American Chemical Society.
Journal anatomique et physiologique.
Journal of the Chemical Society of London.
Journal der praktischen Chemie.
Kürscher, Diss. Erlangen (1909).
Merks Jahresberichte.
Monatshefte für Chemie.
Schwyzer, Die Fabrikation der Alkaloide.
Schwyzer, Die Fabrikation pharmazeutischer und chemisch-technischer Produkte.
Winterstein, Die Alkaloide.

Curriculum vitæ.

Am 24. Mai 1907 wurde ich Anton Baselgia in Chur (Graub.) als Sohn des Kaufmanns Joseph Baselgia und seiner Gattin Marie geb. Tuor geboren.

Von 1914—1920 besuchte ich die Hofschule und von 1920—1927 das Gymnasium in Chur. 1927 bestand ich das Maturitäts-Examen, kam auf die Universität in Freiburg (Schweiz) und machte im Frühjahr 1929 das erste Vorexamen. Nach der Praktikantenzeit beim Apotheker Herrn F. X. Münzel in Baden (Aargau) legte ich in der Spitalapotheke in Basel die Assistentenprüfung ab. Vom Frühjahr 1931 bis Herbst 1932 besuchte ich das pharmazeutische Institut der Universität in Basel und bestand darauf das Staatsexamen. Im Herbst 1932 begann ich unter Leitung der Herren Professoren Dr. H. Zörnig und Dr. H. O. L. Fischer ebenfalls am pharmazeutischen Institut von Basel mit vorliegender Arbeit, welche ich dann im Frühjahr 1934 abschloss.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und praktischen Übungen folgender Dozenten:
in Fribourg: Bistrzycki, Diesbach, Joye und Ursprung.
in Basel: Berger, Casparis, Dörr, Emde, Fischer, Senn, Viollier, Vischer und Zörnig.

Allen meinen verehrten Lehrern, spreche ich hiemit meinen besten Dank aus.